

JA 0103317
JUN 1983

JA-1983-06

83-720296/30 NITTO ELECTRIC IND KK (2.12.81-JP-200391 (20.06.83) A61k-09/70	A96 B07 *JS 8103-317-A	NIT 32,12.81 A(10-E, 10-E21, 12-S, 12-V1) B(4-C38, 11-C4, 12-M3)	3 4 2 3
Hydrosol prep. for drug admin. through skin - obt. by neutralising acidic copolymer with ammonia, adding water to form hydrosol, mixing with drug and evaporating ammonia		methacrylic acid, crotonic acid, itaconic acid, maleic acid, fumaric acid, styrenesulphonic acid, allylsulphonic acid, sulphopropyl acrylate, 2-acryloyloxyxanthalene-2-sulphonic acid and 2-acrylamide-2-methylpropanesulphonic acid.	
C83-070556	Hydrosol prep. comprises (1) a drug layer and (2) a carrier for (1), the drug layer being obt. by neutralising a copolymer of (a) an unsatd. monomer (0.5-15 w/w %) having an acidic gp. and (b) an unsatd. monomer (99.5-85 w/w %) copolymerisable with (a), with ammonia in the presence or absence of a small amt. of a solvent, adding water to the neutralised mixt. so that phase inversion takes place to give a hydrosol, mixing the hydrosol with a drug and opt. an agent for promoting absorption from skin, and drying the mixt. under such conditions that ammonia is evapd.	Examples of the copolymerisable monomer (b) are alkyl acrylate and alkyl methacrylate. The copolymer of (a) and (b) pref. has a mol. wt. of 10^4 - 10^6 . The neutralisation of the copolymer is effected at 40-95°C with ammonia or aq. ammonia. Addn. of water to the neutralised copolymer brings about phase inversion to give a hydrosol which is an oil-in-water dispersion. Suitable drugs as active ingredient in the present prepn. for external use can be corticosteroids (e.g. hydrocortisone), analgesic and antiinflammatory agents (e.g. acetaminophenone), hypnotics (e.g. phenothiazine), tranquillisers (e.g. benzodiazepine), hypotensive agents (e.g. kallikrein), diuretics (e.g. hydrothiazide), antibiotics (e.g. penicillin), anaesthetics (e.g. lidocaine), bactericides (e.g. nitrofurazone), antifungal agents (e.g. penicillin), vitamins (e.g. 358103317)	
ADVANTAGE	The hydrosol prep. is water-proof and resistant to sweat, as a result of which adhesiveness is good. Also, it has low toxicity and no irritation to skin.		
DETAILS	Examples of the unsatd. monomer (a) are acrylic acid,		

vitamin A), anti-convulsants (e.g. nitrazepam), vasoconstrictors (e.g. nitroglycerine), antihistamines (e.g. diphenhydramine hydrochloride).

The agent for promoting absorption from the skin may be e.g. dimethyl sulphoxide, codecyl sulphoxide, diethyl acetamide, urea, squalane, vaseline or liquid paraffin.

The drug layer is applied to a carrier (e.g. polyolefin, polyester, polyurethane, polyvinyl alcohol, polyamide or woven fabric). The compsn. is then dried at 100-120°C for 5-10 min. so that remaining ammonia used in the neutralization is removed. (7ppW33DwgNo9/0).

J58103317

⑩ 日本国特許庁 (JP)

特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭58-103317

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号

府内整理番号
7057-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)6月20日

⑭ 発明の数 1
審査請求、有

(全 7 頁)

⑮ ヒドロゾル製剤

⑯ 特 願 昭56-200391

⑰ 出 願 昭56(1981)12月12日

⑱ 発明者 伊藤祐輔

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑲ 発明者 吉川利之

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑳ 発明者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉑ 発明者 吉川信治

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

㉒ 出願人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

㉓ 代理 人 弁理士 鈴宜元邦夫

明細書

1. 発明の名称

ヒドロゾル製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 膜性基を有する不溶和單體0.5~1.5重量%とこれと共重合可能な他の不溶和單體99.5~8.5重量%とからなる共重合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて発泡させてなるヒドロゾルに薬剤を要すれば経皮吸収助剤とが混入された組成物を上記アンモニアが発散する条件下で塗布乾燥して得られる薬剤層と、この層を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は身体面に貼り付けて薬効を發揮させるいわゆる外用剤としてのヒドロゾル製剤に関する。

従来、この他の外用剤としては、油溶性のものでハッカダム膏、熱炎プラスター、ステロイドテ

知られている。ここで、ハッカダム膏はニトリルダムとロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固型状物を担持体上にカレンダー施工することにより、熱炎プラスターはステレン-イソブレン-スチレンブロウク共重合体とロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固型状物を担持体上にホットメルト施工することにより、ステロイドテープはアクリル系共重合体に薬剤を混入してなる有機溶剤溶液あるいはエマルジョンを担持体上にリバース施工することにより、パウプ系はボリビニルアルコールやボリアクリル酸ソーダなどにカオリンを加えた系に薬剤を混入してなるペースト状物を担持体上にナイフ施工することにより、身体面に貼り付ける外用剤として取り扱われる。

これらの外用剤のうち、ハッカダム膏および熱炎プラスターは、外用剤形成過程で薬剤が熱りれきを受けて分解ないし揮散するおそれがあるほか、吸収性に劣るため皮膚に対する刺激性が問題となることが多かつた。また、パウプ系は上記欠点は

り、身体面への接着性が継続的に低下しやすい問題があつた。これに対し、アクリル系共重合体を基質としたステロイドテープは、上述の如き問題がなく、利用価値の高い外用剤として注目されている。ところが、このテープの場合も以下の如き解決すべき問題がなお残されていた。

たとえば、テープ形成時の薬剤混入組成物を有機溶剤浴液としたものでは、作業者への吸入毒性、環境汚染による公害、火災の危険性および溶剤回収装置への設備投資の増大などの問題が生じるほか、テープ中に含まれる溶剤浴液による皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす心配があつた。また、テープ形成時の薬剤混入組成物をエマルジョン系としたものでは、一般にアクリル系共重合体をエマルジョン重合させて得たエマルジョンに薬剤を混入するという手段がとられるため、担持体上に形成される薬剤層中に重合時に用いた比較的多量の乳化剤(界面活性剤)が混入し、これが防水性ないし耐汗性を低下させる原因となつて、とくに夏場において身体面への接着持続性が欠如

する。アンモニアによって中和するとともに水を加えてヒドロゾル化し、これに薬剤を混入させるようしているから、従来の如き有機溶剤の大量使用による公害、火災などの問題を回避できることとともに、上記ヒドロゾル化に当たつて乳化剤を使用する必要がないためこの乳化剤および有機溶剤に起因した皮膚刺激性ないし毒性の問題を生じることはない。

また、上記の薬剤混入ヒドロゾルは担持体などに薬剤を溶解するに当たつて水分を揮散除去できる程度の比較的低温の熱エネルギーを受けるだけであるため、外用剤とする過程でヒドロゾル中の薬剤が分離ないし揮散するおそれは全くない。しかも、上記薬剤浴液時にヒドロゾル化のために用いたアンモニアは簡単に揮散してヒドロゾル化前の油溶性の共重合体が再生されるため、またこのようにして形成される薬剤層中には前述の如く乳化剤が一切含まれてこないため、防水性ないし耐汗性に非常にすぐれたものとなり、夏場において身体面への接着持続性が欠如していくといった問題

するという問題があつた。しかも、上記の乳化剤は、一般に毒性の高いものがほとんどで、つまり局方、食添、栓塗基用のものはエマルジョン重合用の乳化剤としてはほとんど効力を示さないため、その効力にすぐれる毒性の高い乳化剤を使用することにより皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす結果となつていた。

この発明は、上述の如き問題を回避した新規かつ有用な外用剤を提供せんとするもので、その要旨とするところは、酸性基を有する不飽和单量体0.5～1.5當量とこれと共に重合可能な他の不飽和单量体9.5～8.6當量とからなる共重合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて溶解させてなるヒドロゾルに薬剤と要すれば延皮吸収助剤とが混入された組成物を上記アンモニアが揮散する条件下で空気乾燥して得られる薬剤層と、この層を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤にある。

すなまち、この発明においては、特定の共重合体を有機溶剤を全くもしくはほとんど使用しない

はおこらない。さらに、上記薬剤層は適度な透湿性を保有しており、これに絞りした身体面への刺激性の問題を引き起こす心配もない。

このように、この発明のヒドロゾル製剤は、従来の外用剤とは異なり、防水性ないし耐汗性、透湿性、皮膚刺激性ないし毒性、薬剤の揮散ないし分離の面、さらには公害、火災などの観点からも充分に満足できるものであり、すべての評価項目においてバランスのとれた実用価値の高い外用剤を提供することができる。

この発明においては、まず、薬剤を混入させるためのヒドロゾルを調製する。このヒドロゾルとは、共重合体粒子が平均粒子径0.01～0.1mmの範囲で水中に安定に分散された分散液を意味する。かかるヒドロゾルの調製に用いられる共重合体は、酸性基を有する不飽和单量体0.5～1.5當量とこれと共に重合可能な他の不飽和单量体9.5～8.6當量とからなるものであり、一般に、パルク法にて合成される。

この合成に当たつて、パルク重合せにくくい革

量体組成の場合あるいは粘度調節を容易にするためなどの目的で、必要に応じて2.0質量%以下の少量の有機溶剤を使用しても差し支えない。上記溶剤としては、一般の有機溶剤を適宜使用できるが、好ましくはメタノール、エタノール、ブーリーロバノール、イソプロピルアルコール、ブーリーロバノール、3-エトキシブタノールなどのアルコール系親水性溶媒か、あるいは水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの親水基を有するオリゴマーないしブレボリマーの使用が望ましい。

単體成分中とくに重要な酸性基を有する不飽和單體としては、たとえばアクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタゴン酸、マレイン酸、フマル酸などの酸性基としてカルボキシル基を有する不飽和カルボン酸、ステンスルホン酸、アリカルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、2-アクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-メタクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-アクリロイルオキシベ

結果が得られる。この場合、酸性基を有する不飽和單體の使用量を多くし、一般に5.0質量%以上としたときにはアンモニアの中和によって水溶性の共重合体塊を得ることができ、これに薬剤を混入して塗布乾燥することにより所定の薬剤層を形成できる。ところが、酸性基を有する不飽和單體を上述の如き多量にすると、得られる薬剤層の皮膚接着性が著しく損なわれ、耐水性や耐汗性の面でも好結果が得られなくなる。

この発明では、上記の問題を克服し、共重合体中の酸性基を有する不飽和單體の使用量を可能に少なくして皮膚接着性や耐水性ないし耐汗性の保持を図るために、アンモニアによって水溶化する代りにヒドロゾル化することをひとつ特徴としたものである。すなわち、ヒドロゾル化の場合、共重合体粒子が水中に安定に分散できる程度の親水性を付与できればよいため、共重合体中に占める酸性基を有する不飽和單體の使用量は、水溶化の場合に比べて非常に少量で足りるという

シエンスルホン酸などの酸性基としてスルホン基を有する不飽和スルホン酸などを挙げることができ。またその他の酸性基を有するものであってもよく、これらの1種もしくは2種以上を使用する。

上記の不飽和單體と併用される共重合可能な他の不飽和單體としては、共重合体に粘着性を付与しうるものであればよく、各種のエチレン性不飽和單體のなかから任意に選択することができる。一般には、アクリル酸アルキルエステルないしメタクリル酸アルキルエステルが好適であり、これらと併用してまた場合により以降でビニルエーテル、ビニルエスチル、アクリロニトリル、メタクリルアミド、ヒドロキシアルキルアクリレート、ステレン、塗化ビニル、エチレン、分子内にアミノ基の如き官能基を有するエチレン性不飽和單體などを各様使用することができる。

上記共重合可能な不飽和單體はその親水性が大となるほど、たとえば(メタ)アクリル酸アルキルエスチルではアルキル基の炭素数が多くなるほど、通常5以上となるほど皮膚接着性の面で好

このように、この発明において、酸性基を有する不飽和單體とこれと共重合可能な他の不飽和單體との併用割合を、前者0.5~1.5質量%、後者9.5~8.5質量%とし、前者の使用量を比較的少なくしているのは、前記理由に基づくものである。なお前者が0.5質量%に満たないとヒドロゾル化も困難となり、また1.5質量%より多くなるヒドロゾル化できさらに水溶化できたとしても皮膚接着性や耐水性ないし耐汗性を保持できなくなる。もちろん、上記範囲において、各不飽和單體の種類、とくに共重合可能な不飽和單體の親水性に応じて最適の使用量を設定すべきであり。一般には上記親水性が大となるほど酸性基を有する不飽和單體の使用量を多くするようすればよい。

無溶剤ないし少量の溶剤を用いた共重合体の合成は、従来公知の方法により、上記の各單體を反応器に仕込んで蒸氣加熱し、有機過酸化物やアゾ化合物の如き適宜の混合開始剤を使用し、また

加熱融合させればよい。このとき、所望により、反応器中に予め粘着剤・軟化剤・可塑剤・充填剤・燃料類などの添加剤を添加しておいてもよい。これらの添加剤は、共重合体の合成時に添加することともできる。

上記方法で合成される共重合体はその重量平均分子量が 10^4 ~ 10^6 の範囲に設定されていることが望ましい。この理由はつぎのとおりであり、 10^4 に満たない場合は、凝膠化を形成したときの物性、たとえば吸収力や物理的強度などに劣り、また 10^6 を越えるようでは高粘度となってその後のアンモニア処理に支障をきたし、ヒドロゾルを生成しにくくなるからである。

この発明においては、必要に応じて上述の如き分子量を有する共重合体をバルク重合法以外の手段、たとえば溶液重合法、パール重合法、乳化重合法などの他の公知の重合法にて合成することもできる。これら他の方法を採用するときは、一般に重合時に用いた有機溶剤、水などは重合ごとにほとんどしくは完全に除去され、またこの除去時

かくして得られる分散体は、分散粒子である共重合体の平均粒子径が 0.01 ~ 0.1 μm とされ、この共重合体粒子が水中に均一にかつ安定に分散されたヒドロゾルであり、これに薬剤と要すれば経皮吸収助剤とを添加し混合して製剤態形用の組成物とする。上記の添加混合に当たつて必要なら乳化剤を用いることもできるが、その量はごく少量に止めるべきである。

薬剤としては、これ單独あるいは経皮吸収助剤の助けをともなつて、治療有効濃度にまで経皮吸収される薬効成分であればとくに制限はなく、たとえば次の如きものが列挙される。

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコートゾン、ブリドニゾロン、パラメタゾン、ベクロメタゾンプロピオナーモ、フルメタゾン、ベータメタゾン、プロピオノ酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロシアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオノ酸クロベタゾンなど。

に、乳化剤含むパール重合時に用いた乳化剤(界面活性剤)も同時に洗浄除去される。

つぎに、上記各方法で得られた所定の分子量を有し場合によって少量の有機溶剤を含むことがある共重合体中に、搅拌下、アンモニアまたはアンモニア水を加えて中和処理する。このときの処理濃度は共重合体の極端。性状に応じて一定濃度下に保たれるが、一般には 4.0 ~ 9.5 °である。中和処理に用いるアンモニアは、通常共重合体のカルボキシル基やカルボン基の如き酸性基に対して約 $1/50$ ~ 2 当量の割合で使用すればよい。

このように中和処理したのち、さらに搅拌を続けてよく混合しながら、水を徐々に加えていくと、一定時間ごとにいわゆる粗相乳液がおこり水が連続相となりこのなかに共重合体粒子が分散されたの/W型の分散体が生成する。この分散体生成ごとに、さらに必要量の水を徐々に添加し、分散体の粒度と固形分濃度を調節する。この粒度は一般に 2.5 °で 3.0 ~ 3.00 ポイズであり、また固形分濃度は通常 1.0 ~ 6.0 重量%である。

ロ) 繊維消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドクタシン、ジクロフェニカツク、アルクロフェナツク、オキシフェンブタゾン、アエニルブタゾン、イデプロフェン、フルルブロフェン、サリチル酸、メメントール、カンファー及びそれらの配合物など。

ハ) 依眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アセパルビタール、シクロバルビタールなどのバルビタール類。

ニ) 緒特安定剤：例えばフルフェナジン、オカリダジン、ベンゾジアゼピン類(例ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム)、クロルプロマジンなど。

ホ) 緒高血压剤：例えばクロエジン、カリクレインなど。

ヘ) 降圧利尿剤：例えばハイドロサイアザイド、ベンドロフルタザイアザイドなど。

ト) 抗生物質：例えばターエタム系抗生物質(ペニシリン類、セファロスボリン類)、オキシカトリサイクリン、硫酸フランオマイシン、エリ

スロマイシン、タロラムフェニコールなど。

チ) 麻酔剤: 例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど。

リ) 抗癌性物質: 例えばニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど。

ス) 抗真菌物質: 例えばベンタマイシン、アムホテリシンB、ゼロールニトリク、クロトリマゾールなど。

ル) ビタミン類: 例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトキアミン、リボラビン酸誘導エステルなど。

オ) 抗てんかん剤: 例えばニトラゼパム、メトロバメートなど。

ワ) 造血管状強剤: 例えばニトログリセリン、ニフェジン、ジビリダモール、イソツルバイトジナイトレート、エリスリトーステトラニトレイト、ベンタエリトーステトラニトレイトなど。

ガ) 抗ヒスタミン剤: 例えば塩酸ジフェンヒドラミン、タロルフェニラミン、ジフェニルイミダ

トラヒドロフラン、ウルビトール、ドデシルビロリドン、メチルビロリドン、尿素、アジピン酸ジエチル、スクアレン、スクアラン、アセチル化ラノリン、セチルラクテート、ジオクチルセバケート、エトキシ化ステアリルアルコール、ラノリン酸、ラノリンアルコール、高級脂肪酸アルコール、セリチル酸、流動バラフィン、ワセリン、アミノ酸、蛋白分解酵素、ニコチン酸エチル、8-メントール、カンファー、サコール、硫酸ラウリルソーダ、ラウリル液ソーダ、ステアリンジセリシステアレート、高級脂肪酸トリグリセリド、ポリオキシアルキレンジグリコール、脂肪酸モノ(又はジ)エターナルアミド、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、ポリオキシアルキレンジグリコール、高級アルキルスルホンなどがある。

経皮吸収を間接的に増大させるものとしては、たとえば流動バラフィン、ワセリン、ラノリン、オリーブ油、グリセリン、ベンジルアルコール、ブチルベンジルエート、ミリスチン酸イソプロピル、

ゾールなど。

これらの薬剤は必要に応じて2種以上併用することができる。

経皮吸収助剤としては、直接的に経皮吸収を増大させるものと、間接的に経皮吸収を増大させるものとに大別でき。前者ではたとえば角質(皮膚)の保水性機能、角質の膨化または変化促進作用、角質のぬれ性向上機能、毛孔開孔機能を有するものなどがあり、これらの後效機能はひとつの物質から得られことが多い。また、後者では、薬剤の拡散を大とする物質、薬剤の溶解性を向上させる物質などが挙げられる。

経皮吸収を直接的に増大させるものとしては、たとえばジタルスルホキサイド、ドデシルスルホキサイド、メチルオクタデシルホキサイド、ジメチルデシルホスホキサイド、セタニンジエチルアセタミド、ジヒドロキシエチルラクタミド、ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルタデカミド、ジメチルホルムアミド、トルイド酸ジエチルアミド、テトラヒドロアルファリルアルコール、テ

プロピレンジグリコール、(ポリ)エチレンジグリコールなど、その他のアルコールや界面活性剤をもして低分子量(数平均分子量=30,000以下)ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルエーテルなどのオリゴマーなどがあげられる。

この発明においては、上記の組成物を直接担持体上に塗布乾燥して薬剤層を形成するか、あるいは一旦樹脂板上に塗布乾燥して薬剤層を形成しこれを担持体に接着一体化することにより、外用剤としてのヒドロゾル製剤とする。

上記の塗布乾燥に当たり、組成物中に共聚合体の塩として存在するアンモニアを揮散除去するが、この条件は一般に100~120°Cで5~10分程度で充分である。アンモニアが除去された共聚合体は吸水性となり、これが耐水性ないし耐汗性向上の一因となる。

担持体としては、身体面に適用したときに癒しの速和感を感じさせない程度の柔軟性を有するものであればとくに制限はない。具体的には、ボ

リビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドの如き各種のプラスチックフィルムないしシートあるいはこれらに金属蒸着膜を施けたもの、ゴムおよび/または樹脂製の発泡シートないしフィルム、不織布、織布、紙、絨など、またはこれらの複合物が挙げられる。

このようにして得られるこの発明のヒドロゾル製剤は、耐水性ないし耐汗性にすぐれているため接着持続性が良好で、また薬剤の分解ないし揮散が少ないため初期の効力をすぐれているとともに、その持続性も良好であり、さらに良好な透湿性を具備するほか皮膚刺激性ないし毒性の心配がないなど、従来の外用剤に較べて持続性にすぐれた性能を有している。

以下に、この発明の実施例を記載する。なお、以下において都および多くあるはそれぞれ重量部および重量%を意味するものとする。

実施例 1

アクリル酸2-エチルヘキシル	70 %
メタクリル酸メチル	30 %

ヒドロゾル粘着剤の固形分100部に対して、ジメチルスルホキサイド5部およびイソゾルビッドジナイトレート6部を配合し、厚さ8.0mmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが5.0mmとなるように空冷乾燥し、この乾燥時にアンモニアを揮散除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 2

アクリル酸2-エチルヘキシル	65 %
メタクリル酸メチル	35 %
アクリル酸	2 %
アゾビスイソブチロニトリル	0.1 %

上記組成で実施例1と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPCによる)の共重合体を合成した。この共重合体をこれに含まれるカルボキシル基に対して1当量のアンモニア水溶液(2.5%)を用いて中和処理し、そのにさらに搅拌しながら共重合体100部に対して300部の水を徐々に滴下した。150部の水を滴下した時点で透析膜が水となる透析現象が

アクリル酸 10 %
アゾビスイソブチロニトリル 0.1 %
上記組成のうちモノマー混合物10 %を10の4つロプラスコに仕込み、搅拌しながら40°Cで40分間要素置換した。その後、アゾビスイソブチロニトリル0.1 %を添加し、完全に溶解してから80°Cに昇温した。ついで、残りのモノマー混合物を、滴下ロードから2時間滴して滴下し、80°Cでも時間反応させ、重量平均分子量 5.0×10^5 (GPCによる)の共重合体を合成した。

つぎに、この共重合体のカルボキシル基に対して1/2当量のアンモニア水溶液(2.5%)を加えて、80±3°Cの温度下で中和処理し、そのにさらに搅拌しながら共重合体100部に対して200部の水を約3時間滴して徐々に滴下した。140部の水を滴下した時点で透析膜が水となる透析現象が生じた。

このようにして得られたヒドロゾルは、その粘度(25°C)が2.70ボイス、固形分濃度が3.6%で、平均粒子径が0.65mmであった。このヒ

ドロゾル粘着剤の固形分100部に対して、ジメチルスルホキサイド5部およびイソゾルビッドジナイトレート6部を配合し、厚さ8.0mmのポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが5.0mmとなるように空冷乾燥し、この乾燥時にアンモニアを揮散除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 3

アクリル酸2-エチルヘキシル	50 %
アクリル酸ブチル	10 %
アクリル酸エチル	50 %
メタクリル酸	10 %
アゾビスイソブチロニトリル	0.15 %

上記の原料組成で、実施例1と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子量 6.3×10^5 (GPCによる)の共重合体を合成した。この共重

1/10当量のアンモニア水溶液(2.5 ml)を用いて中和処理し、その後、さらに搅拌しながら共重合体1.00部に対して1.50部の水を徐々に滴下した。8.0部の水を滴下した時点で、液滴が水となる転相現象が生じた。

得られたヒドロゾルの粘度(25°C)は3.70 poise、固形分濃度は4.0%で、平均粒子径は0.033 μmであった。このヒドロゾル粘着剤にその固形分1.00部に対して1.0部のジメチルアセタミドと100ml/gとなる割合のロラゼバムとを組合し、これを厚さ6 μmのポリエチルフィルムの表面に乾燥などの厚みが4.0 μmとなるように熱風乾燥し、乾燥時に水とともにアンモニアを揮散除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

上記の実施例1～3のヒドロゾル製剤につき、各機の性能を調べた結果は、つきの表に示されるおりであった。なお、各実施例1～3において、△とはこの発明のヒドロゾル製剤の結果を、○とは各実施例のモノマー混合物を界面活性剤を用いて乳化組合させてなるポリマースマルジョンに実

施例と同様の蒸煮および経皮吸収助剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、また△とは各実施例のモノマー混合物を酢酸エチルを用いて溶液組合させてなるポリマー溶液に実施例と同様の蒸煮および経皮吸収助剤を同量加え、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、それぞれ示したものである。

	耐1) 水 溶 解 性 (回)	耐2) 汗 溶 解 性 (回)	耐3) 熱 溶 解 性 (回)	界4) 面 活 性 性 能 能 性 の よ る 影 響 の よ る 影 響 の よ る 影 響 の よ る 影 響 の よ る 影 響	薬剤の安定性 ⁵⁾ (%)	
					乾 燥 直 接 の 乾 燥 度 と 40°C×6ヶ月の 乾 燥 度 の 差 の 率	40°C×6ヶ月の 乾 燥 度
実 施 例 1	A 100以上	○	なし	なし	92	85
	B 12	×	なし	赤城	90	73
	C 100以上	○	あり	なし	93	78
実 施 例 2	A 100以上	○	なし	なし	99	92
	B 21	×	なし	カスミ	98	73
	C 100以上	○	あり	なし	93	87
実 施 例 3	A 100以上	○	なし	なし	97	92
	B 19	×	なし	赤化	94	70
	C 100以上	○	あり	なし	91	83

(6)1) 手のひらに1mm×3mmの試験片を貼り、40°Cの温水中で屈伸運動を行なつて剥離するまでの屈伸回数を調べた。

2) 夏期冷房のない汗ばむ状態下で、上記1)と同様にして試験片を身体面の適当箇所に貼り付け、24時間以上接着できるかどうかを調べた。○は接着可能、×は接着不良を意味する。

3) 溶剤(酢酸エチル)が外用剤中に残存していくかどうか、および溶剤による公害、火災の危険性があるかどうかを定性的に判定した。

4) 界面活性剤によつて皮膚製剤の問題が生じるかどうかを調べた。

5) 薬剤の配合量を1.00%として、乾燥直後と40°C×6ヶ月放置での薬剤含量を調べた。

上記の表から明らかなるように、この発明のヒドロゾル製剤によれば、従来のスマルジョン型粘着剤や溶剤型粘着剤を用いた外用剤などによつては到底得られない、すべての評価項目において非常に

のであることがわかる。

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人弁理士 井上元男夫

